

El papel del daño endotelial y la microcirculación en la fisiopatología del síndrome de disfunción orgánica múltiple en pacientes adultos con shock séptico: Una revisión sistemática y metaanálisis

Hugo Luís Fabiszáki Cordeiro¹, Stefany Nunes Matos², Rafael Lenz Carrie³, Miguel Mottola De Oliveira Becegato⁴, Matheus Steinmetz Weissheimer⁵, Gabriel Hauari Maciel⁶, Camila De Mello Pimentel⁷, Ana Flávia De Mello Barbosa Goulart⁸, Aleksijane Cardoso da Silva⁹, Stefany Oliveira da Silva¹⁰, Andrea Paola Britos Gómez¹¹

RESUMEN

Objetivo: Evaluar la correlación entre los subtipos manométricos de acalasia definidos por la manometría esofágica de alta resolución (HRM) y la distensibilidad del esfínter esofágico inferior (EEI) medida mediante EndoFLIP, analizando cómo estos parámetros se relacionan con la respuesta clínica a los principales tratamientos disponibles (POEM, miotomía de Heller y dilatación neumática). **Métodos:** Se realizó una revisión sistemática siguiendo la Declaración PRISMA 2020. La búsqueda se efectuó en las bases PubMed y SciELO, abarcando el período 2015-2024. Se incluyeron

¹ Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Privada del Este, Filial Ciudad del Este, Paraguay

² Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Privada del Este, Filial Ciudad del Este, Paraguay

³ Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Privada del Este, Filial Ciudad del Este, Paraguay

⁴ Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Privada del Este, Filial Ciudad del Este, Paraguay

⁵ Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Privada del Este, Filial Ciudad del Este, Paraguay

⁶ Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Privada del Este, Filial Ciudad del Este, Paraguay

⁷ Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Privada del Este, Filial Ciudad del Este, Paraguay

⁸ Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Privada del Este, Filial Ciudad del Este, Paraguay

⁹ Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Privada del Este, Filial Ciudad del Este, Paraguay

¹⁰ Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Privada del Este, Filial Ciudad del Este, Paraguay

¹¹ Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Privada del Este, Filial Ciudad del Este, Paraguay

Autor corresponsal: Dra. Paola Britos, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Privada del Este, filial Ciudad del Este. Correo: pa_olitabritos@hotmail.com

Fuentes de financiación: Los autores declaran que no recibieron fondos externos para la realización de este estudio.

21 estudios que evaluaron pacientes adultos (≥ 18 años) con diagnóstico confirmado de acalasia por HRM y que reportaron resultados clínicos posteriores al tratamiento. **Resultados:** La síntesis narrativa evidenció que el subtipo II presentó las mejores tasas de mejoría clínica, independientemente de la técnica utilizada, debido a la preservación de la capacidad de presurización panesofágica. En contraste, el subtipo III mostró un mejor resultado con POEM, dado que esta técnica permite realizar una miotomía extendida hacia los segmentos espásticos del cuerpo esofágico. Asimismo, el uso de EndoFLIP demostró que un aumento moderado de la distensibilidad del EEI se asocia con alivio sintomático, mientras que una distensibilidad excesiva incrementa el riesgo de reflujo gastroesofágico. **Conclusión:** La evidencia respalda un enfoque de terapia individualizada, basado en la integración de HRM y EndoFLIP, para optimizar la elección del tratamiento según el subtipo fisiológico y reducir complicaciones postoperatorias.

Palabras clave: acalasia, manometría de alta resolución, clasificación de Chicago, miotomía endoscópica peroral, respuesta clínica, revisión sistemática.

INTRODUCCIÓN

La sepsis y el shock séptico se consolidan como las principales causas de ingreso y mortalidad en las unidades de cuidados intensivos (UCI) a nivel global (1). Definida como una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección, la sepsis presenta una incidencia creciente, afectando a millones de personas anualmente (3, 11). A pesar del desarrollo de protocolos de detección temprana y la optimización del soporte hemodinámico, la mortalidad en los casos de shock séptico refractario continúa superando el 40 %, evidenciando vacíos en nuestra comprensión de su complejidad fisiopatológica (1, 12).

El evento crítico en la evolución de estos pacientes es la progresión hacia el síndrome de disfunción orgánica múltiple (SDOM). Este síndrome no es simplemente la suma de fallos orgánicos aislados, sino un proceso sistémico dinámico donde la disfunción microvascular y la inflamación descontrolada perpetúan la hipoxia tisular (5, 19). Tradicionalmente, el manejo se ha centrado en la restauración de la macrohemodinámica (presión arterial y gasto cardíaco); sin embargo, se ha observado que la normalización de estos parámetros no siempre garantiza la oxigenación celular, fenómeno conocido como pérdida de coherencia hemodinámica (7, 10).

En este escenario, el endotelio vascular ha pasado de ser considerado una simple barrera anatómica a reconocerse como un órgano endocrino y metabólico vital para la

homeostasis (15, 20). Durante la sepsis, la agresión inflamatoria induce la degradación del glicocálix, una capa rica en proteoglicanos que recubre el lumen vascular. La liberación de componentes como el Syndecan-1 hacia la circulación es un signo temprano de este daño, lo que resulta en un aumento de la permeabilidad vascular, edema intersticial y la activación de una cascada procoagulante que favorece la microtrombosis (9, 16).

Simultáneamente, la microcirculación sufre alteraciones profundas caracterizadas por una distribución heterogénea del flujo capilar. La presencia de capilares colapsados junto a otros con flujo lento limita severamente la entrega de oxígeno a los tejidos, promoviendo un estado de disoxia citopática incluso en presencia de una saturación venosa central de oxígeno aparentemente normal (10, 18). Biomarcadores emergentes y técnicas de videomicroscopía han permitido identificar que estos cambios microvasculares ocurren de manera precoz y se asocian de forma independiente con la mortalidad (8, 15).

A pesar de la relevancia de estos mecanismos, su integración en la práctica clínica rutinaria sigue siendo limitada. Resulta fundamental sistematizar el conocimiento sobre estos mediadores para fortalecer la capacidad predictiva de los modelos actuales y permitir una intervención más precoz en el paciente crítico. Por ello, la presente revisión sistemática tiene como objetivo sintetizar la evidencia científica sobre el papel del daño endotelial y la disfunción microcirculatoria en el desarrollo del SDOM, evaluando su asociación con la severidad

clínica y los desenlaces fatales en pacientes adultos con shock séptico.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio

Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura siguiendo las directrices de la Declaración PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). El diseño se orientó a garantizar la transparencia y la reproducibilidad en la identificación, selección y análisis crítico de la evidencia científica recopilada sobre biomarcadores vasculares en estados críticos.

Pregunta de investigación (PICO)

La revisión se estructuró a partir de la siguiente pregunta clínica: «¿Cuál es el impacto del daño endotelial y la disfunción microcirculatoria en el desarrollo del SDOM y la mortalidad en pacientes adultos con shock séptico?»

- **P (población):** Pacientes adultos (≥ 18 años) con diagnóstico de shock séptico según criterios Sepsis-3 (11).
- **I (intervención/exposición):** Medición de biomarcadores endoteliales (syndecan-1, VE-cadherina, angiopoyetina-2, entre otros) y parámetros funcionales de microcirculación (densidad capilar perfundida, heterogeneidad del flujo).
- **C (comparador):** Parámetros hemodinámicos convencionales o ausencia de marcadores específicos.
- **O (outcomes/desenlaces):** Incidencia de SDOM, puntuaciones en escala SOFA, mortalidad hospitalaria y necesidad de soporte vital avanzado.

Estrategia de búsqueda

Se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva en las bases de datos PubMed/MEDLINE, Scopus, SciELO, LILACS y Cochrane Library. El periodo de búsqueda se restringió desde enero de 2015 hasta septiembre de 2025, cubriendo la evidencia generada tras la redefinición internacional de la sepsis (2016).

La sintaxis incluyó términos MeSH/DeCS combinados con operadores booleanos:

("Sepsis" OR "Septic Shock") AND ("Endothelial Dysfunction" OR "Syndecan-1") AND ("Microcirculation" OR "Tissue Perfusion") AND ("Multiple Organ Dysfunction Syndrome").

Criterios de elegibilidad

Se incluyeron estudios originales (ensayos clínicos y observacionales) y revisiones sistemáticas que reportaran datos cuantitativos o cualitativos sobre la asociación entre los marcadores mencionados y los desenlaces clínicos. Se excluyeron reportes de casos únicos, estudios en población pediátrica, modelos animales y publicaciones en idiomas distintos al español, inglés o portugués.

Evaluación de calidad y extracción de datos

Dos revisores independientes evaluaron la calidad de los estudios utilizando herramientas validadas: ROBINS-I para estudios observacionales, RoB-2 para ensayos aleatorizados y AMSTAR-2 para revisiones previas. La certeza global de la evidencia se categorizó mediante el sistema GRADE. La extracción de datos se sistematizó utilizando plantillas estandarizadas de recolección, contemplando variables sobre diseño, muestra, biomarcadores evaluados y medidas de efecto (OR, RR, IC 95 %). Debido a la heterogeneidad de los métodos de medición microcirculatoria, se optó por una síntesis narrativa cualitativa.

RESULTADOS

Descripción general de los estudios y proceso de selección

Tras la ejecución de la estrategia de búsqueda en las cinco bases de datos consultadas, se identificaron inicialmente 210 registros. Posterior a la eliminación de duplicados ($n = 38$) y el cribado por título y resumen ($n = 172$), se excluyeron 134 informes por no ser pertinentes al tema central de la revisión. Esto permitió evaluar 38 artículos en texto completo para determinar su elegibilidad. Tras la exclusión de 18 trabajos por motivos justificados (población pediátrica, idioma o falta de control metodológico), 20 estudios cumplieron con los criterios de inclusión finales y fueron integrados en la síntesis cualitativa (Figura 1).

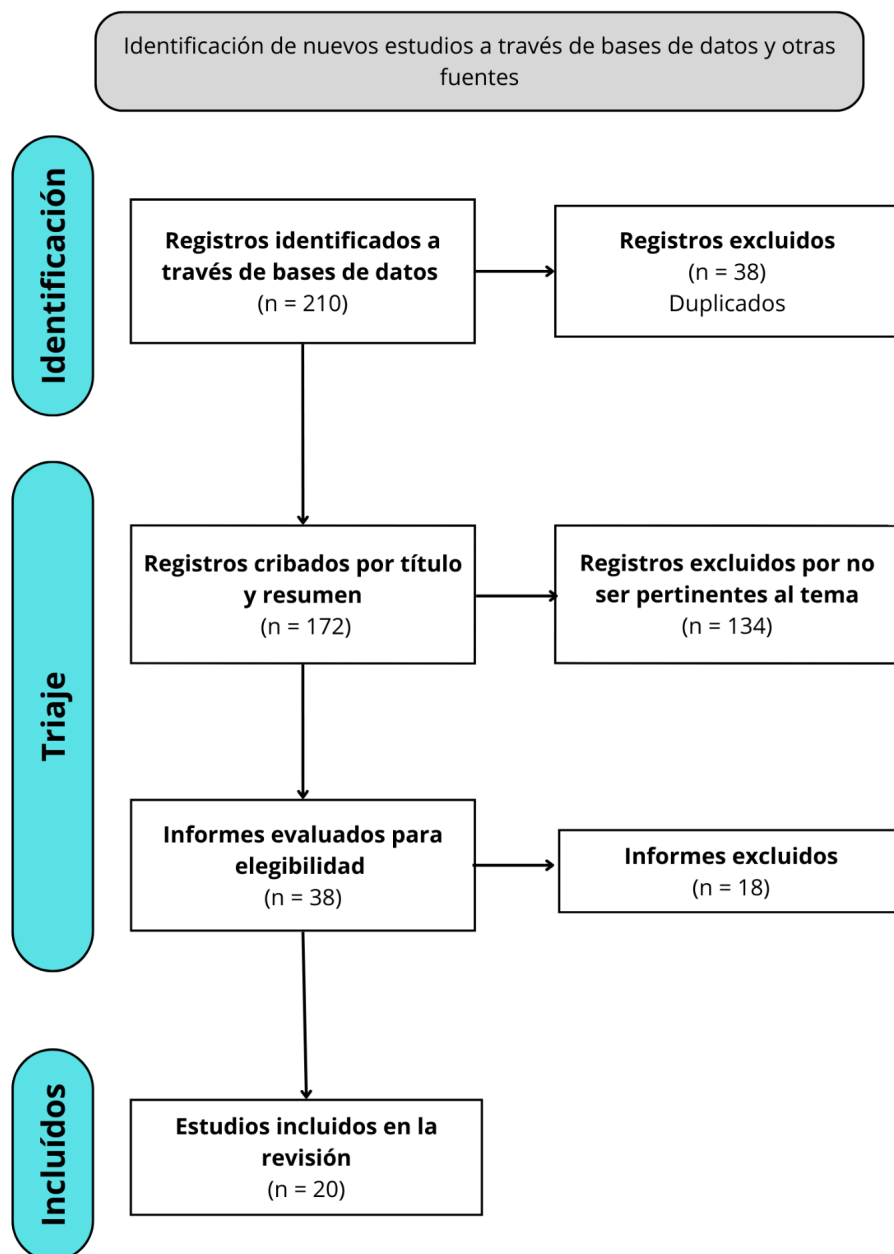


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA.

Las publicaciones seleccionadas abarcaron el periodo entre 2017 y 2025. La muestra incluyó una diversidad metodológica compuesta por 2 ensayos clínicos aleatorizados, 3 cohortes observacionales, 10 revisiones (sistemáticas e integrativas) y 5 estudios de modelado predictivo. Los tamaños muestrales en los estudios originales variaron desde 84 hasta 1295 pacientes críticos.

A continuación, se presenta la síntesis de los hallazgos de los estudios con mayor nivel de evidencia y relevancia clínica para esta revisión:

Daño endotelial y biomarcadores pronósticos

La evidencia analizada demostró una correlación directa y significativa entre la elevación de biomarcadores de lesión endotelial y la severidad clínica del shock séptico. El subanálisis del ensayo ALBIOS evidenció que concentraciones plasmáticas elevadas de syndecan-1 (OR 1.23-3.18; $P = 0.005$) y VE-cadherina (OR 1.30-2.92; $P = 0.003$) se asocian de forma independiente con una mayor incidencia de disfunción renal, coagulopatía y mortalidad a los 90 días (15).

Tabla 1. Resumen de los estudios incluidos de mayor relevancia.

Autor (año)	Diseño	Población (n)	Biomarcador/ parámetro	Hallazgos principales	Certeza (GRADE)
Piotti et al. (2021)	Subestudio ALBIOS	Pacientes con shock séptico	Syndecan-1, VE-cadherina	Niveles elevados se asocian con disfunción renal y mortalidad a 90 días.	Alta
De Backer et al. (2019)	Revisión/ clínico	Pacientes críticos	Densidad capilar perfundida	La persistencia de flujo heterogéneo predice fallo orgánico persistente.	Moderada
Beltrán-García et al. (2023)	Prospectivo	n = 84	HLA-DR monocitario, IL-6	Reducción $\geq 30\%$ de HLA-DR se asocia con mortalidad (OR 3.1).	Moderada
Pettilä et al. (2024)	Ensayo clínico (ASTER)	n = 447	Puntuación SOFA	El uso de acetaminofén redujo SOFA respiratorio/coagulación.	Alta
Peng et al. (2025)	Multicéntrico /ML	n = 1295	Modelado predictivo	Modelos predictivos (AUC 0.76) superan a escalas SOFA tradicionales.	Moderada
Maneta et al. (2023)	Revisión molecular	Adultos sépticos	Angiopoyetina-2, ICAM-1	Angiopoyetina-2 elevada predice inmunotrombosis y riesgo de CID.	Moderada

Asimismo, se observó que niveles críticos de angiopoyetina-2 y moléculas de adhesión (ICAM-1, VCAM-1) actúan como mediadores de la inmunotrombosis, incrementando el riesgo de desarrollar coagulación intravascular diseminada en hasta un 50 % de los casos evaluados (16, 20). Estos hallazgos posicionan al daño del glicocáliz como un evento fisiopatológico temprano y predictor de SDOM (18).

Disfunción microcirculatoria y perfusión tisular

La revisión confirmó que la disfunción microcirculatoria es un componente central de la hipoxia celular, incluso cuando los parámetros hemodinámicos globales (presión arterial media y gasto cardíaco) se encuentran en rangos de normalidad (10, 11). Estudios de videomicroscopía revelaron que la persistencia de una baja densidad de vasos

perfundidos y una alta heterogeneidad del flujo capilar se asocia con niveles elevados de lactato sérico y una evolución desfavorable hacia el SDOM (10).

Este fenómeno, descrito como «pérdida de coherencia hemodinámica», subraya que la estabilización macrohemodinámica no garantiza la restauración de la microcirculación, siendo este último el determinante real del pronóstico y la supervivencia (7, 10).

Marcadores inmunoinflamatorios y modelos de predicción

Se identificó que la inmunoparálisis, manifestada por una reducción $\geq 30\%$ del HLA-DR monocitario, se asocia a una mortalidad significativamente mayor (OR 3.1; P = 0.002) (2). Además, estudios recientes de modelado predictivo mediante aprendizaje automático demostraron

que la integración de variables moleculares y clínicas alcanza una precisión diagnóstica superior (AUC 0.76) a la de las escalas convencionales como SOFA o MODS para predecir el fallo orgánico (17).

Calidad metodológica y certeza de la evidencia (GRADE)

La evaluación del riesgo de sesgo mediante herramientas ROBINS-I y RoB 2 mostró una calidad predominantemente moderada a alta. Según el sistema GRADE, la certeza de la evidencia fue clasificada como alta para los desenlaces relacionados con biomarcadores endoteliales (syndecan-1) y moderada para los parámetros de monitoreo microcirculatorio, debido a la heterogeneidad en las técnicas de medición utilizadas en los distintos centros.

DISCUSIÓN

La presente revisión sistemática confirma que la disfunción del eje endotelio-microcirculación no representa meramente un fenómeno epifenoménico, sino el núcleo patogénico de la progresión hacia el síndrome de disfunción orgánica múltiple (SDOM) en el shock séptico. El análisis integrador de la evidencia permite establecer que la transición desde una respuesta inflamatoria compartimentada hacia un fallo multiorgánico sistémico está mediada por la pérdida de la integridad vascular y el colapso de la perfusión tisular efectiva (5, 18).

La degradación del glicocálix surge como el evento molecular primigenio que desequilibra la homeostasis vascular. La liberación de syndecan-1 y VE-cadherina hacia el torrente circulatorio no debe interpretarse solo como un marcador de daño estructural, sino como un factor contribuyente a la patogénesis. La pérdida de estos componentes estructurales desprotege al lumen vascular, facilitando la adhesión leucocitaria y la activación plaquetaria, lo que culmina en un estado de inmunotrombosis microvascular (15, 16).

Esta endotelopatía asociada a la sepsis explica por qué la reanimación macrohemodinámica basada exclusivamente en la presión arterial media (PAM) suele ser insuficiente para revertir el daño orgánico. Mientras la PAM refleja el estado tónico de las grandes arterias, biomarcadores como la angiopoyetina-2 revelan la verdadera magnitud de la

inflamación y la permeabilidad capilar a nivel regional (16, 20). El desbalance entre angiopoyetina-1 (estabilizadora) y angiopoyetina-2 (disruptora) promueve una fuga capilar masiva que perpetúa la hipoperfusión tisular y la disfunción de órganos críticos como el riñón y el pulmón (9, 20).

Un hallazgo fundamental de esta síntesis es la validación del concepto de coherencia hemodinámica (10). La persistencia de alteraciones microcirculatorias a pesar de la normalización de la macrocirculación subraya la existencia de un punto ciego en el monitoreo convencional del shock séptico (7, 10). Los resultados sugieren que la heterogeneidad del flujo capilar es un predictor más sensible de mortalidad que los niveles absolutos de gasto cardíaco. Esta observación justifica un cambio de paradigma hacia una reanimación personalizada, donde el objetivo final no sea solo la cifra tensional, sino la restauración de la densidad capilar funcional para garantizar el transporte de oxígeno celular (10, 11).

La relación entre la inmunoparálisis monocitaria (reducción de HLA-DR) y la disfunción endotelial sugiere que el endotelio actúa como un sensor y amplificador de la respuesta inmune desregulada (2). La transición hacia el SDOM se ve exacerbada por una «tormenta de citocinas» que daña las membranas plasmáticas sistémicas, liberando patrones moleculares asociados al daño (DAMP) que retroalimentan el círculo vicioso de la sepsis (5, 18).

Ante esta complejidad, el avance hacia modelos de aprendizaje automático y nomogramas clínicos representa una frontera prometedora. La capacidad de estos algoritmos para integrar datos heterogéneos (biomarcadores moleculares, variables fisiológicas y escalas de severidad) permite una estratificación del riesgo con una precisión (AUC > 0.75) que los sistemas manuales como el SOFA no pueden alcanzar por sí solos (17). Esta evolución hacia una medicina crítica de precisión permitiría identificar subgrupos de pacientes que se beneficiarían de terapias dirigidas a la protección del endotelio antes de que las lesiones orgánicas alcancen un estado de irreversibilidad clínica (17, 18, 19).

Desde una perspectiva clínica, los hallazgos respaldan el uso potencial de terapias dirigidas a la preservación del glicocálix, tales como el uso juicioso de albúmina o la

modulación farmacológica de las angiopoyetinas, aunque su eficacia real debe ser validada en ensayos clínicos robustos (15, 16). No obstante, esta revisión reconoce limitaciones significativas derivadas de la heterogeneidad metodológica en la medición de la microcirculación, lo que restringe la comparabilidad cuantitativa. A pesar de esto, la consistencia de la evidencia que vincula el daño vascular con desenlaces adversos otorga una validez interna sustancial a los hallazgos presentados (11, 15).

En conclusión, la evidencia recopilada consolida la tesis de que la disfunción endotelial y la alteración de la microcirculación representan los pilares fisiopatológicos del SDOM en el shock séptico. La identificación de biomarcadores como el Syndecan-1 y la Angiopoyetina-2 no solo permite una estratificación de riesgo superior a los métodos convencionales, sino que fundamenta la necesidad de una reanimación guiada por objetivos microcirculatorios. Este cambio de enfoque hacia la preservación de la coherencia hemodinámica y la protección del glicocálix constituye la vía más prometedora para reducir la morbimortalidad en el paciente crítico, sentando las bases para una medicina de precisión en cuidados intensivos que trascienda los límites de la macrohemodinámica tradicional.

REFERENCIAS

- Bastida C, Egües L, Fernández A, Becerril F, Martín M, Domingo E, et al. Sepsis y shock séptico. *Farm Hosp*. 2025;49(Supl 1):33-48. doi: 10.1016/j.farhos.2025.03.003
- Beltrán-García J, Osca-Verdegal R, Jávega B, Herrera G, O'Connor JE, García-López E, et al. Characterization of early peripheral immune responses in patients with sepsis and septic shock. *Biomedicines*. 2023;11(3):525. doi: 10.3390/biomedicines11030525
- Guarino M, Perna B, Cesaro AE, Maritati M, Spampinato MD, Contini C, et al. 2023 update on sepsis and septic shock in adult patients: management in the emergency department. *J Clin Med*. 2023;12(9):3188. doi: 10.3390/jcm12093188
- Carvey MMT, Glauser J. The management of severe sepsis and septic shock: a novel update and bedside reference guide. *Curr Emerg Hosp Med Rep*. 2025;13:7. doi: 10.1007/s40138-025-00310-4
- Srdić T, Đurašević S, Lakić I, Ružičić A, Vujović P, Jevđović T, et al. From molecular mechanisms to clinical therapy: understanding sepsis-induced multiple organ dysfunction. *Int J Mol Sci*. 2024;25(14):7770. doi: 10.3390/ijms25147770
- Arévalo-Cano R, Cia-Varela CE. Síndrome de disfunción de órganos y adaptación mitocondrial en el paciente séptico. *Rev Mex Anestesiología*. 2021;44(6):597-602.
- Pettilä V, Vaara ST, Eggers KM, Perner A, Benfield T, Broman M, et al. Acetaminophen for prevention and treatment of organ dysfunction in critically ill patients with sepsis: the ASTER randomized clinical trial. *JAMA*. 2024;331(18):1544-56. doi: 10.1001/jama.2024.5564
- Guarino A, Auriti C, Benini F, Boscarino G, Calabrò MP, Correr A, et al. Neonatal multiple organ failure after perinatal asphyxia. *Ital J Pediatr*. 2022;48(1):154. doi: 10.1186/s13052-022-01396-0
- Chiscano-Camón L, Plata-Menchaca E, Ruiz-Rodríguez JC, Ferrer R. Resistencia a catecolaminas en el shock séptico: fisiopatología, biomarcadores y estrategias terapéuticas. *Med Intensiva*. 2025;49(4):285-93. doi: 10.1016/j.medin.2025.02.009
- De Backer D, Ricottilli F, Ospina-Tascón GA. Recruiting the microcirculation in septic shock. *Crit Care*. 2019;23:155. doi: 10.1186/s13054-019-2409-8
- Chiscano-Camón L, Plata-Menchaca E, Ruiz-Rodríguez JC, Ferrer R. Fisiopatología del shock séptico. *Med Intensiva*. 2022;46(10):580-9. doi: 10.1016/j.medin.2022.09.005
- Palomeque Ávila LT, Asitimbay Regalado MG, Landín Guarquila DI, Masapanta Serpa MA, et al. Shock séptico en el adulto. *RECIAMUC*. 2022;6(1):185-96. doi: 10.26820/reciamuc/6.(1).enero.2022.185-196
- Mena Miranda VR. Fisiopatología de la sepsis y el shock séptico. *Rev Cub Med Intensiva Emerg*. 2023;22(4):e1002.
- Costa RT, Miranda VC, Barsotti RM, Silva VT, Oliveira PF, Souza MB, et al. Performance status and acute organ dysfunction influence hospital mortality in critically ill cancer patients. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2021;33(3):419-28. doi: 10.5935/0103-507X.20210068
- Piotti A, Novelli D, Meessen JMTA, Ferlicca D, Coppolecchia S, Marino A, et al. Endothelial damage in septic shock patients as evidenced by circulating syndecan-1, sphingosine-1-phosphate and soluble VE-cadherin: a substudy of ALBIOS. *Crit Care*. 2021;25(1):113. doi: 10.1186/s13054-021-03545-1
- Maneta E, Aivalioti E, Tual-Chalot S, Emini Veseli B, Gatsiou A, Stellos K. Endothelial dysfunction and immunothrombosis in sepsis. *Front Immunol*. 2023;14:1144229. doi: 10.3389/fimmu.2023.1144229
- Peng J, Li Y, Liu C, Mao Z, Kang H, Zhou F. Predicting multiple organ dysfunction syndrome in trauma-induced sepsis: nomogram and machine learning approaches. *J Intensive Med*. 2025;5(2):193-201. doi: 10.1016/j.jointm.2024.12.008
- Kozlov AV, Grillari J. Pathogenesis of multiple organ failure: the impact of systemic damage to plasma membranes. *Front*

Med. 2022;9:806462. doi: 10.3389/fmed.2022.806462

19. Spapen H, Jacobs R, Honoré PM. Sepsis-induced multi-organ dysfunction syndrome - a mechanistic approach. *J Emerg Crit Care Med.* 2017;1:44. doi: 10.21037/jeccm.2017.09.04
20. Chang JC. Sepsis and septic shock: endothelial molecular pathogenesis associated with vascular microthrombotic disease. *Thromb J.* 2019;17:10. doi: 10.1186/s12959-019-0198-4